

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
C.H.U. NORD

ANNEE 1971-72

N°

71

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

Michel RIGAUD

né le 2 Septembre 1937 à Lambezellec

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

1971

***A PROPOS DE TROIS CAS
D'ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES
SYMPTOMATIQUES DES LYMPHOMES MALINS***

Président : M. Pierre BOIVIN, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
C.H.U. NORD

ANNEE 1971-72

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

Michel RIGAUD

né le 2 Septembre 1937 à Lambezellec

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

***A PROPOS DE TROIS CAS
D'ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES
SYMPTOMATIQUES DES LYMPHOMES MALINS***

Président : M. Pierre BOIVIN, Professeur

44

ANNEE 1871-72

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée à l'Université de Paris

par

MICHEL RIGAUD

né le 2 septembre 1847 à Lamballe



présentée au jury par M. le Docteur

A PROPOS DE TROIS CAS

de maladies aiguës et chroniques
des reins et de l'appareil urinaire

Président : M. Pierre Louis de Paris

A mes parents,

A ma femme,

A tous les miens,

A tous mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550415_0002

A Monsieur le Professeur BOIVIN,

Qui nous a si gentiment accueilli
dans son service, et accepte de pré-
sider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de no-
tre profonde gratitude pour son aide
tout au long de ce travail qu'il a
bien voulu nous confier.

A Monsieur le Docteur GIRAULD

Il a bien voulu nous accueillir dans
son service où il est pour nous un
maître plein de sollicitude.

Qu'il veuille bien recevoir l'expres-
sion de notre reconnaissance et de
notre admiration.

A Monsieur le Docteur MICHAUD

Nous le remercions pour tout ce que
nous avons appris auprès de lui et
pour la bienveillance qu'il nous a
toujours témoignée.

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur POILEUX
Monsieur le Professeur FRILEUX
Monsieur le Professeur MAHOUDEAU
Monsieur le Professeur DEBAT
Monsieur le Professeur LEGRAIN
Monsieur le Professeur DECOURT

A mes maîtres d'internat (Nanterre)

Monsieur le Docteur RICHARD
Monsieur le Docteur GIRAULD

A PROPOS DE TROIS CAS
D'ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES
SYMPTOMATIQUES DES LYMPHOMES MALINS.

.. P L A N ..
.....

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - RAPPEL SEMIOLOGIQUE

CLINIQUE

HEMATOLOGIQUE

BIOLOGIQUE

IMMUNOLOGIQUE ET CLASSIFICATION DES ANEMIES
HEMOLYTIQUES

EPREUVES ISOTOPIQUES

IV - OBSERVATIONS

V - ETUDE ANALYTIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AU COURS DES LYMPHOMES
MALINS

A PROPOS DE CES TROIS OBSERVATIONS :

ETIOLOGIE GENERALE ET FREQUENCE

CONSTATATIONS CLINIQUES

ETUDE HEMATOLOGIQUE

ETUDE BIOLOGIQUE

ETUDE EVOLUTIVE

TRAITEMENT

VI - REMARQUES SUR NOS TROIS OBSERVATIONS ET CONCLUSION

- INTRODUCTION -

Les anémies hémolytiques auto-immunes ont fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces vingt dernières années.

A côté de celles dont l'origine reste méconnue et qui sont dites, IDIOPATHIQUES, s'individualisent des anémies hémolytiques par auto-anticorps SYMPTOMATIQUES, de diverses affections parmi lesquelles lesquelles les hémopathies malignes occupent une place de choix.

Nous nous limiterons à cette dernière variété et plus précisément aux anémies hémolytiques auto-immunes des "lymphomes malins".

Il faut entendre sous ce terme, les affections malignes du système lymphoïde, respectant, au moins pendant un temps de leur évolution, la moelle osseuse et comprenant les sarcomes ganglionnaires (lymphosarcome, réticulosarcome, histiocytosarcomes) et les maladies de Hodgkin, de Brill, Symmers et de Waldenstrom.

La leucose lymphoïde chronique, du fait de sa fréquence dans l'étiologie de ces anémies hémolytiques auto-immunes, sera incluse dans cette étude. Nous nous proposons de rapporter ici trois cas d'anémies hémolytiques par auto-anticorps, dont la particularité essentielle pour deux d'entre eux est d'avoir précédé de plusieurs mois pour la première observation, de plusieurs années pour la deuxième, la survenue des manifestations propres à l'hémopathie maligne.

Un bref rappel de l'histoire et de la séméiologie des anémies hémolytiques par auto-anticorps précédera l'étude détaillée de nos trois observations. Puis, à leur propos, nous tenterons de dégager les caractères essentiels et les acquisitions récentes concernant cette manifestation immuno-hématologique des "Lymphomes".

- HISTORIQUE

C'est en 1904, date à laquelle Donath et Landsteiner décrivent l'hémoglobinurie paracrystique à frigore, que commence l'histoire des anémies hémolytiques à auto-anticorps.

Ce premier exemple d'auto-immunisation antiérythrocytaire confirme le concept d'Ehrlich, énoncé cinq ans plus tôt et résumé dans la formule demeurée célèbre : "horror autotoxicus".

En 1908, Chauffard, Troisier, et Widal, Abuzaid et Brulé, ont le mérite d'avoir attiré l'attention sur la présence d'autoagglutinines et d'hémolysines dans certains cas d'anémies hémolytiques acquises.

Enfin, en 1926, Buschke et Hoeller rapportent le premier cas d'anémie hémolytique associée à une leucose lymphoïde chronique et à une maladie de Hodgkin.

Ces différentes observations tomberont dans l'oubli jusqu'à ce que Dameshek et Schwartz, en 1929, redécouvrent les anémies hémolytiques avec autoanticorps agglutinants et hémolytiques.

En 1945, la découverte par Coombs du test démontrant la présence d'anticorps non agglutinants, marque le départ de l'étude moderne des anémies hémolytiques acquises.

En effet un an plus tard, Borman, Podd, Loutit, montrent que ce

test est positif au cours de la majorité des anémies hémolytiques acquises, et prouve ainsi la sensibilisation in vivo des hématies par des auto-anticorps.

Enfin, dernière étape

.. la démonstration de la spécificité de groupe des auto anticorps (Rh, I, Tja),

.. l'étude de diverses immunoglobulines anticorps qui réagissent avec ces antigènes en présence ou non de complément, ont permis d'obtenir une classification immunologique de ces anémies hémolytiques acquises qui sont ainsi réparties en six groupes.

- RAPPEL SEMEIOLOGIQUE -

(voir p. 10)

Le diagnostic d'anémie hémolytique se pose dans deux éventualités différentes, celle de l'hémolyse aiguë, celle de l'hémolyse chronique mais en fait tous les intermédiaires sont possibles entre ces deux extrêmes.

I - RAPPEL CLINIQUE

La crise hémolytique aiguë dans son aspect le plus schématisque réalise un tableau stéréotypé.

Elle débute brutalement, sans raison apparente, et revêt très tôt un visage alarmant, associant :

Asthénie intense, dyspnée, tachycardie

Assension thermique à 39, 40

Douleurs diffuses, musculaires, osseuses, lombaires et abdominales avec vomissements.

La prédominance de tel ou tel symptôme peut initialement en imposer pour une hémorragie interne, une urgence chirurgicale, mais la pauvreté de l'examen clinique qui ne découvre qu'une paleur parfois très intense, une splénomégalie, les données de la numération formule sanguine orientent rapidement vers l'hémolyse.

C'est dans une toute autre ambiance que se pose le diagnostic d'hémolyse chronique.

Chez ce malade venu consulter pour une asthénie, une dyspnée d'effort s'aggravant de jour en jour, une fébricule persistante, l'examen clinique va fournir les éléments d'orientation.

Evocatrice, est la triade symptomatique, pâleur, ictère, splénomégalie, lorsqu'elle est au complet.

La pâleur est le plus souvent intense traduisant une anémie importante ; elle s'accompagne alors d'un cortège fonctionnel plus ou moins riche.

L'ictère inconstant, reste discret lorsqu'il existe ; les urines sont claires ou de teinte orangée, du fait de l'urobilinurie ; les selles sont de coloration normale ou hypercolorées par la présence massive de stercobilinogène.

La splénomégalie est constante ; de taille variable elle est parfois volumineuse atteignant voire dépassant l'horizontale ombilicale. Elle s'accompagne volontiers d'une discrète hépatomégalie.

Que le début soit aiguë ou progressif c'est au laboratoire de faire la preuve de l'hémolyse.

II - RAPPEL HÉMATOLOGIQUE

L'examen hématologique affirme le caractère régénératif de l'anémie.

Souvent importante, inférieure à 2.500.000 hématies, il s'agit d'une anémie normochrome et macrocytaire ; l'augmentation du volume moyen des hématies est due au passage dans le sang circulant, d'éléments jeunes de la lignée rouge. En effet, la réticulocytose supérieure à 5% constitue sans doute le meilleur stigmate de l'hémolyse. Elle est parfois associée à une érythroblastose modérée.

Enfin, le myélogramme montre une hyperplasie érythroblastique considérable (50 % à 60 % des éléments nucléés sont des érythroblastes) traduisant la réponse médullaire à l'hémolyse.

La formule blanche n'est généralement pas modifiée et les leucocytes sont en nombre normal ou à peine augmenté. Toutefois sont signalées des leucopénies ou au contraire des hyperleucocytoses avec passage dans le sang circulant de formes jeunes de la lignée blanche.

En fait, il faut souligner que l'équilibre leucocytaire peut être perturbé du fait de l'hémostase causale.

III - RAPPEL BIOLOGIQUE :

Les examens biologiques confirment l'existence de la destruction glomérulaire.

Dans le sérum il existe :

- Une hyperbilirubinémie indirecte ou mieux libre supérieure à 5 mg, pouvant atteindre 20 à 50 mg, mais qui doit être rapportée à la masse globulaire du malade pour prendre toute sa valeur.

- Une hypensidérinémie dépassant souvent 150 à 200 % dans les urines on ne trouve :

- De l'urobiline mais ni bilirubine ni sels biliaires.

Dans les selles on note :

- Une augmentation massive du stercobilimogène bien au delà des 250 mg/ j et qui doit être rapportée à la masse globulaire.

Enfin, au cours des hémolyses intravasculaires massives, quand l'hémo-

globinémie dépasse 100 à 150 mg il apparaît une hémoglobinurie ; l'aspect laqué du sérum, la teinte noirâtre des urines témoignent à eux seuls de l'intensité de la destruction globulaire.

IV - RAPPEL IMMUNOLOGIQUE -

Enfin, à l'étude clinique, hématologique, biologique, s'ajoute l'examen immunohématologique qui va démontrer l'existence d'auto-anticorps c'est à dire d'anticorps élaborés par l'organisme et dirigés contre ses propres hématies.

Nous allons ici résumer brièvement la classification actuelle qui se pose sur la nature et la spécificité des autoanticorps définis respectivement par le test de Coombs direct et par l'étude des éluats.

TYPE I OU TYPE FROIDE (16.5 % des cas)

est défini par :

Test de Coombs de type $\forall M C_3 C_4$

L'élution après lavage à 40 ° est positive.

La spécificité de l'éluat est anti I

Le taux des agglutinines froides dans le sérum est supérieur à 1/32.

TYPE II OU C M (31,5 % des cas)

est défini par :

Un test de Coombs de type $\forall M C_3 C_4$

L'élution après lavage à 40 ° est positive dans 60 % des cas.

La spécificité de l'éluat est de type anti I.

Le taux des agglutinines froides dans le sérum est inférieur à 1/32.

TYPE III OU COMPLEMENT (6,5 % des cas)

est défini par :

Un test de Coombs de type $C_3^i C_4^i$

L'élution est négative ; il n'a jamais été possible d'identifier un anticorps antiérythrocytaire dans l'éluat.

Le taux des agglutinines froides est normal.

TYPE IV OU TYPE Y G (15,5 % des cas)

est défini par :

Un test de Coombs de type Y G isolé.

L'élution après lavage à 37 ° est positive dans 85 % des cas.

La spécificité de l'éluat est de type anti Rh.

TYPE V OU TYPE Y G YG (20 % des cas)

est défini par :

Un test de Coombs de type Y G YM $C_3^i C_4^i$ ou YG $C_3^i C_4^i$ en association simultanée ou successive. L'élution après lavage à 37 ° est positive.

La spécificité est soit de type anti Rh, soit de type anti I

Le taux des agglutinines froides est normal.

TYPE VI (exceptionnel)

Le test de Coombs est de type YG pendant les crises d'hémoglobinurie.

La spécificité de l'autoanticorps est de type Tja.

Telles sont les principales caractéristiques cliniques, biologiques, et immunologiques des anémies hémolytiques auto-immunes. Mais on ne saurait être complet sans y ajouter celles fournies par l'étude de la durée de vie des hématies, rendue possible par les techniques récentes utilisant les radio-isotopes.

V - EPREUVES ISOTOPIQUES

L'exploration au fer et surtout au chrome marqués sont les méthodes couramment employées. Elles consistent, après l'injection intra-veineuse à dose traceuse du radio-isotope, en la mesure, soit de la radio-activité d'échantillons de sang prélevés à intervalle régulier, soit de la radio-activité osseuse, splénique et hépatique par comptage externe. Le fer radio-actif injecté disparaît rapidement du plasma. Chez un sujet normal 50 % du fer injecté disparaît entre la 60 ème et la 80 ème minute

Il réapparaît à 75 % dans les hématies entre le 6 ème et le 12 ème jour et à partir de ce moment la courbe de radio-activité dessine un plateau. On considère comme caractéristique d'une hémolyse la disparition accélérée du fer plasmatique, avec réapparition précoce du fer globulaire qui atteint rapidement un plateau peu élevé.

Les comptages externes, chez un sujet sain, mettent en évidence une flèche de radio-activité osseuse entre les temps de disparition plasmatique et de réapparition globulaire, alors que la courbe de radioactivité splénique reste basse et en plateau. Au cours des hémolyses, par contre, le pic de radioactivité osseuse est précoce mais moins élevé tandis que la courbe de radioactivité splénique s'élève progressivement pour atteindre un niveau élevé.

Le chrome radioactif est injecté après incubation avec les hématies du sujet sur lesquelles il se fixe énergiquement.

La courbe de disparition est de type exponentielle : la radioactivité

a diminué de 50 % au bout de 24 à 33 jours, ce délai représentant la durée de demi-vie apparente des hématies.

En cas d'hémolyse, ce temps de demi-vie est très raccourci et l'on observe une augmentation de la radioactivité, splénique, hépatique, ou des deux organes à la fois.

Ces études isotopiques sont d'une grande importance pour affirmer la réalité d'une hémolyse frustre, pour préciser le mécanisme corpusculaire ou extra-corpusculaire, pour déterminer le siège électif ou diffus de l'hémolyse.

On conçoit aisément que leur intérêt soit fondamental pour décider ou non d'une éventuelle splénectomie.

- PREMIERE OBSERVATION -

Monsieur Dh..... âgé de 60 ans, est hospitalisé au mois de Juin 1969, dans un état grave.

Depuis deux jours, il était alité à son domicile, asthénique fébrile, frissonnant, en proie à des douleurs diffuses (lombaires, abdominales, musculaires et osseuses).

Devant l'aggravation des signes précédents, devant l'apparition d'un subictère, son médecin le convainc de la nécessité d'une hospitalisation.

Lors de son admission, l'examen de ce malade, adynamique, prostré, hyperfébrile et algique, retrouve :

- Un ICTERE, peu intense, citron pâle, qui va rapidement foncer et devenir orangé ; les urines sont noirâtres, les selles de coloration normale.

- Une PALEUR - évidente au niveau des muqueuses, devant la lividité crayeuse des lèvres, des gencives et de la langue, - moins nette au niveau des téguments en raison de l'ictère.

- Un ETAT DE CHOC modéré, dont témoignent la chute tensionnelle (8/5 au lieu de 14/9), la tachycardie (à 120), les extrémités froides.

- Une HEPATOMEGALIE notable, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, ferme, à bord inférieur moussé.

- Une SPLÉNOMEGALIE très importante, débordant de cinq travers de doigt le rebord costal et atteignant l'horizontale ombilicale.

- L'ABSENCE de toute manifestation hémorragique cutanée ou muqueuse, de toute adénopathie superficielle.

Les examens de laboratoire usuels, effectués en urgence, devant ce syndrome ictéro-anémique, affirment :

- La SPOLIATION SANGUINE : hématocrite effondré à 11%

- L'HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE : hémoglobinémie, hémoglobinurie ; par contre, il est impossible de préciser le chiffre globulaire, le groupe sanguin de ce malade, en raison d'une auto-agglutination spontanée des hématies (même ^{en} sérum physiologique, même après lavage).
Ce n'est que le lendemain que le groupe (B, Rh +) sera déterminé avec certitude.

L'état de ce malade réclamait une sanction thérapeutique immédiate, visant à rétablir une masse sanguine correcte et à contrôler l'hémolyse.

Des transfusions sanguines (3 litres le premier jour, 2 litres le deuxième) la corticothérapie (800 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone) amenaient la régression rapide des manifestations fonctionnelles de l'hémolyse aiguë. Après quatre jours de traitement, le chiffre globulaire est de 3.200.000, l'hémoglobinémie, l'hémoglobinurie initiales ont disparu, mais la bilirubinémie (totale 112 mg, libre 82 mg), la réticulocytose (20 %) restent très élevées.

Parallèlement à ce traitement est entreprise l'enquête étiologique :

- très rapidement les données de l'interrogatoire et le contexte clinique permettent d'éliminer un certain nombre d'étiologie :

- Une HEMOGLOBINOPATHIE est écartée d'emblée chez ce malade âgé de soixante ans, originaire du Nord de la France, sans aucun antécédent pathologique et notamment vierge de tout épisode hémolytique, si frustre soit-il.

- Le même AGRESSION GLOBULAIRE, TOXIQUE, professionnelle ou médicamenteuse, semble peu probable chez ce malade, retraité, et qui ne prend depuis plusieurs mois aucune drogue..
- Enfin et surtout l'auto-agglutination spontanée et massive des hématocytes orientent d'emblée vers un mécanisme immunitaire de cette hémolyse que devait venir confirmer vingt jours plus tard un test de Coombs positif de type Y M C'.

Si le mécanisme de l'hémolyse est élucidé, le problème étiologique reste entier bien que le type immunologique Y M C' de cette anémie hémolytique incite à rechercher avec acharnement une cause.

Le caractère aigu de l'hémolyse nous fait évoquer l'éventualité d'une virose, mais cet espoir sera déçu ; l'enquête virologique s'avérera complètement négative.

De même la recherche d'une néoplasie viscérale ne sera pas concluante : les opacifications du tube digestif, l'urographie intra-veineuse, la

Parallèlement à ce traitement est entreprise l'enquête étiologique :

= très rapidement les données de l'interrogatoire et le contexte clinique permettent d'éliminer un certain nombre d'étiologie :

• Une HEMOGLOBINOPATHIE est écartée d'emblée chez ce malade âgé de soixante ans, originaire du Nord de la France, sans aucun antécédent pathologique et notamment vierge de tout épisode hémolytique, si frustré soit-il.

• Le même AGRESSION GLOBULAIRE, TOXIQUE, professionnelle ou médicamenteuse, semble peu probable chez ce malade, retraité, et qui ne prend depuis plusieurs mois aucune drogue.
= Enfin et surtout l'auto-agglutination spontanée et massive des hématies orientent d'emblée vers un mécanisme immunitaire de cette hémolyse que devant venir confirmer vingt jours plus tard un test de Coombs positif de type Y M C'.

Si le mécanisme de l'hémolyse est élucidé, le problème étiologique reste entier bien que le type immunologique Y M C' de cette anémie hémolytique incite à rechercher avec acharnement une cause.

Le caractère aigu de l'hémolyse nous fait évoquer l'éventualité d'une virose, mais cet espoir sera déçu ; l'enquête virologique s'avérera complètement négative.

De même la recherche d'une néoplasie viscérale ne sera pas concluante ; les opacifications du tube digestif, l'urographie intra-veineuse, la

gammagraphie hépatique ne révéleront aucune anomalie.

Mais c'est surtout à la mise en évidence d'une hémopathie maligne, étiologie la plus probable, que devait porter nos efforts.

Au tout début, l'hypothèse d'un myélome est retenu ; en effet l'existence d'une plasmocytose sanguine (9 %) et médullaire (12 %) élevée plaide en sa faveur. Mais l'absence de toute lésion osseuse, de toute dysglobulinémie, la régression rapide de la plasmocytose écartent définitivement ce diagnostic.

De même l'éventualité d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un sarcome, d'une maladie de Hodgkin, n'est pas retenue ; il n'existe aucune adénopathie superficielle ou médiastinale, l'hépto-splénomégalie initiale n'est plus retrouvée, les hémogrammes, les myélogrammes ne décèlent aucune anomalie.

Ainsi, après trois mois d'hospitalisation, Monsieur Dh.... sort du service avec le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune de type YM Cⁱ, apparemment idiopathique et contrôlée par quatre comprimés de célestène :

- chiffre globulaire : 4.200.000
- réticulocytose inférieure à 1 %
- bilirubine totale : 7 mg

En novembre 1969 ce malade avait arrêté de lui-même sa corticothérapie depuis un mois, et il est hospitalisé de nouveau dans le service.

À l'examen on note :

- La réapparition de l'hépto-splénomégalie et ce en dehors de tout stigmat biologique not d'hémolyse (3.800.000 GR, réticulocytose 4 %, érythroblastose médullaire 40 %).

- Une éruption papuleuse, oedémateuse, de caractère purpurique au niveau du tronc et du cou, un purpura pétéchiol confluent, tous signes qui devaient rapidement disparaître dès la reprise du célestène.

- Surtout une polyadénopathie axilo-inguinale avec de nombreux et volumineux ganglions inguinaux droits et axillaire gauches qui n'existaient pas lors de la précédente hospitalisation.

L'étude histologique du ganglion inguinal prélevé affirme qu'il s'agit d'un "LYMPHOME MALIN" sans pouvoir en préciser le type.

Dès lors se pose un double problème qui nous incite à confier ce malade à Monsieur le Professeur BOIVIN,

- problème du bilan de l'hyperhémolyse

- problème de l'identification et de l'extension du lymphome primitif.

Ainsi le 3/12/1959, Monsieur Dh.... entre dans le service du Professeur BOIVIN, où les investigations sont menées dans ces deux directions.

1) Bilan de l'hyperhémolyse

L'hémolyse semble parfaitement contrôlée par la corticothérapie.

Le chiffre globulaire (4.200.000), la réticulocytose (1%) sont normaux

La durée de demi-vie apparente des hématies est de 22 Jours, la recherche de Cr51 est négative dans les selles.

La recherche d'autoanticorps antiérythrocytaire, le test de Coombs sont négatifs.

2) Bilan du lymphome

Outre les adénopathies axillo-inguinales, l'hépto-splénomégalie, retrouvées à l'examen clinique, la lymphographie, pratiquée par voie pédieuse bilatérale, montre de très nombreux ganglions, hypertrophiés, non homogènes, au niveau des chaînes lombo-aortiques et inguinales et affirme ainsi la RETICULOPATHIE MALIGNE et sa diffusion sus et sous diaphragmatique, bien que les chaînes médiastinales soient radiologiquement respectées. Mais comme précédemment, l'examen histologique d'un ganglion superficiel, en l'occurrence axillaire gauche, ne permet pas de conclure.

Devant ce doute diagnostique persistant, Monsieur le Professeur BOLVIN pose l'indication d'une laparotomie exploratrice. Au cours de celle-ci, (Service du Professeur LONTAT-JACOB, opérateurs, Docteurs LEVASSEUR et CLOT), furent pratiquées ;

- Une splénectomie : poids de la rate 750 g
- Une biopsie exérèse d'une adénopathie de la chaîne gastro-épiploïque et mésentérique supérieure.
- Une biopsie hépatique et osseuse.

Le compte-rendu histologique (Professeur Agrégé POTET) est le suivant :

Il existe un envahissement et une homogénéisation granulomateuse et réticulaire de la rate et des ganglions prélevés. La présence de très rares éléments réticulaires qui sans être typiques sont très évo-

cateurs d'une cellule de STEINBERG, permettent de conclure en ce sens plus que dans le sens d'une granulomatosse réticulaire atypique.

Dans les autres organes (os et foie) on ne trouve aucun élément en faveur d'une réticulopathie si ce n'est de nombreux infiltrats d'éosinophyles.

Ainsi, même après la laparotomie le doute ne fut pas entièrement levé ; cependant ce malade fut considéré et traité comme une maladie de HODGKIN, répondant dans la classification actuelle à un stade III E. Compte tenu de la diffusion de la maladie, est entreprise une polychimiothérapie (natulan, caryolisine, oncovin, velbé) associée aux corticoides. Des suites opératoires mouvementées, (abcès de paroi, ostéite de la crête iliaque) une sensibilité extrême aux antimétaboliques, conduisent à arrêter la corticothérapie et à limiter la chimiothérapie au seul "velbé". La persistance d'une volumineuse adénopathie axillaire gauche, après trois mois de traitement, fait pratiquer une radiothérapie localisée qui s'avère efficace.

Ainsi, au mois de Juin 1970, le malade part en convalescence ; elle devait être interrompue par la survenue de manifestations neurologiques gravissimes qui conduisaient ce malade dans le service de Monsieur le Professeur GARDIER.

Ces manifestations neurologiques sont mises initialement sur le compte d'une leuco-encéphalite liée à l'effondrement des processus immunitaires secondaires à l'hémopathie primitive et aux thérapeutiques immuno-suppressives. En fait l'examen anatomopathologique du cerveau devait infirmer

cette hypothèse : il s'agissait en effet de localisations, hodgkinien-
nes, du tronc cérébral.

Au total l'évolution de cette maladie de Hodgkin,
déconcertante par bien des aspects, avait duré un an, et six mois s'é-
taient écoulés entre l'hémolyse révélatrice et les premières manifesta-
tions propres au "lymphome".

DEUXIEME OBSERVATION

Madame Br..., âgée de 52 ans, est hospitalisée au mois de novembre 1965, dans le service du Professeur FAUVERT.

Depuis près d'une semaine, elle est alitée à son domicile, asthénique, fébrile, frissonnante, en proie à des douleurs diffuses. Devant l'aggravation des signes précédents, devant l'apparition d'un ictère, son médecin traitant la convainc de la nécessité d'une hospitalisation.

Lors de son admission, l'examen de cette malade adynamique, fébrile, algique, retrouve :

- UN ICTERE

intense, généralisé, dissocié : les urines sont orangées, les selles de coloration normale.

- UNE PALEUR

- évidente au niveau des muqueuses devant la lividité crayeuse des lèvres, des gencives, et de la langue,

- moins nette au niveau des téguments en raison de l'ictère.

- UN ETAT DE-CHOC

modéré dont témoignent la chute tensionnelle (8/5 au lieu de 12/7) et la tachycardie (120).

- UNE HEPATOMEGALIE

notable, débordant de deux travers de

doigt le rebord costal, ferme, un peu sensible, à bord inférieur mousse.

- UNE SPLENOMÉGALIE

très importante, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, sensible.

- L'ANÉMIE

de toute manifestation hémorragique cutanée ou muqueuse, de toute adénopathie superficielle.

Les examens usuels de laboratoire, effectués en urgence, affirment l'origine hémolytique de ce syndrome ictéro-anémique :

- Spoliation sanguine sévère : hématocrite à 14%
chiffre globulaire à 1.500.000.

- Léticulocytose sanguine à 20%

- Bilirubinémie libre à 60 mg

- sans hémoglobinémie ni hémoglobinurie

L'état de cette malade réclamait une sanction thérapeutique urgente visant à rétablir une masse sanguine correcte et à contrôler l'hémolyse. La persistance de l'hémolyse et de la déglobulisation en dépit des transfusions sanguines (2 litres par jour, les deux premiers jours), impose la corticothérapie (80 mg/ jour de prednisone).

Après huit jours de traitement, l'amélioration est évidente :

- Cliniquement: l'équilibre circulatoire est rétabli, le déjaunissement est manifeste, l'apyrexie est obtenue.

-Biologiquement : Le chiffre globu-

laire est subnormal (5.000.000), la réticulocytose a diminué (10%), de même que la bilirubinémie libre (20 mg).

Parallèlement à ce traitement, est entreprise l'enquête étiologique.

Très rapidement les données de l'interrogatoire vont restreindre les recherches. En effet, cette malade fut hospitalisée dans le service du Professeur DUPUY, pour un épisode hémolytique strictement identique, au mois d'Avril 1965.

Lors de cette première hospitalisation, l'autoagglutination spontanée des hématies plaçait en faveur du mécanisme immunologique de l'hémolyse.

Cette hypothèse fut confirmée par l'existence d'un test de Coombs direct positif. Aucune étiologie ne fut alors retrouvée (si ce n'est la prise de quinine dans les jours précédents) et la malade sortit au mois de Juillet 1965, avec le diagnostic d'anémie hémolytique autoimmune apparemment idiopathique, et contrôlée par huit comprimés de colistène.

Quatre mois plus tard, survint le deuxième épisode hémolytique dont le mécanisme immunitaire est de nouveau affirmé et précisé.

Il s'agit d'une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds de type mixte avec un test de Coombs YM Y G positif et une spécificité de l'éluat anti m₁, anti I, sans élévation des agglutinines froides.

Si le mécanisme de l'hémolyse est définitivement élucidé, le problème étiologique reste entier, bien que le type YM YG de cette anémie hémolytique incite à rechercher une cause avec acharnement.

En dépit de son type immunologique, la sévérité de l'hémolyse fait évoquer

l'éventualité d'une agression globulaire toxique ; mais cette fois-ci, aucune prise médicamenteuse n'est retrouvée, et cette hypothèse est définitivement écartée.

Négative sera également la recherche d'une néoplasie viscérale.

En fait, mettre en évidence une hémopathie maligne, une collagénose, causes les plus probables, devait centrer la quête étiologique.

Au tout début, l'hyperprotidémie (102 g), avec conservation du rapport SA/LG, l'accélération marquée de la vitesse de sédimentation (142/157), plaide en faveur d'une dysglobulinémie, d'autant que l'on sait la fréquence de ce type d'anémie hémolytique au cours de la maladie de Waldenström ; mais l'absence de toute adénopathie, l'aspect normal du myélogramme et surtout un contrôle de protides totaux retrouvé normal, quatre jours plus tard (92 g) font éliminer ce diagnostic.

De même l'éventualité d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un sarcome, d'une maladie de Hodgkin, n'est pas retenue ; il n'existe aucune adénopathie superficielle ou médiastinale, l'hémogramme, le myélogramme ne dénotent aucune anomalie.

Quant à l'hypothèse d'un lupus érythémateux disséminé, satisfaisante du fait du type immunologique de l'hémolyse et du terrain, elle doit être également repoussée ; la recherche de cellules LE, d'anticorps anti DNA, est négative.

Ainsi, après trois mois d'hospitalisation, Madame Fr....sort du service avec le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune de type VMC apparemment idiopathique.

Le caractère le plus remarquable est la rétrocession immédiate très com-

plète, sous corticoides, avec disparition successive de l'hémolyse, de l'hépatosplénomégalie, des signes inflammatoires et enfin des anomalies immunohématologiques. Le maintien de cette guérison apparente, après arrêt de la corticothérapie, l'absence d'étiologie, justifient l'abstention thérapeutique totale.

Le 7 Mai 1966, survient une nouvelle poussée d'hémolyse, strictement identique aux précédentes.

On note de nouveau :

- Une volumineuse hépatosplénomégalie isolée
- Une hémolyse sévère dont témoignent un hémato-crite à 20 %, une réticulocytose à 28 %.
- Une spécificité immunologique adénique de type A-B₂.

Comme précédemment, l'enquête étiologique sera négative, mais sous corticoides la guérison ne sera pas aussi parfaite.

En effet, si l'amélioration clinique est évidente (déjaunissement, apyrexie, disparition de l'hépatosplénomégalie), les stigmates biologiques de l'hémolyse persistent :

Réticulocytose sanguine à 10 %

Positivité des tests immunologiques

Durée de demi-vie apparente des hématies raccourcie (11 jours) avec trappage hépatosplénique non préférentiel.

La conséquence thérapeutique de ces anomalies persistantes est la prescrip-

tion d'un traitement d'entretien (cortancyl 20 mg), visant à prévenir les rechutes. Mais après cinq mois d'une corticothérapie ininterrompue, survient un diabète Steroïdien (glycémie à 2,90 g, glycosurie 85 g/j), qui conduit à l'interruption du traitement.

Au mois de janvier 1967, après quatre mois de sevrage corticoïde la malade fait de nouveau une poussée hémolytique, dont les caractères cliniques, hématologiques et immunologiques sont strictement identiques. Compte tenu des troubles passés de la glycorégulation, une tentative thérapeutique par l'Immuran (100 mg) est entreprise. Au bout de quelques jours, l'absence totale d'amélioration clinique, l'aggravation de la déglobulisation et de l'hémolyse, fait y associer les corticoïdes.

Le 27 Février 1967, Madame Br.... sort du service :

- cliniquement guérie, et notamment l'hépto=splénomégalie a considérablement regressé, sans toutefois disparaître totalement.

- biologiquement, les stigmates de l'hémolyse persistent de même que la positivité du test de Coombs.

De janvier 1967 à décembre 1969, la malade est suivie régulièrement la consultation, par le Professeur BOISIN.

Durant cette période, aucune poussée hémolytique ne se manifeste, et la négativation du test de Coombs, à partir du mois de juin 1969, fait interrompre la corticothérapie.

Le 22 décembre 1969, après plus de deux ans de guérison apparente, le malade est de nouveau hospitalisé dans le service.

Mais le tableau clinique est totalement différent, fait d'une altération marquée de l'état général avec asthénie intense, fébricule permanent, et surtout un amaigrissement de six kilogrammes en deux mois.

L'examen note alors :

• Une volumineuse splénomégalie, dure, lisse, indolore, débordant de cinq travers de doigt le rebord costal, dépassant de plus de trois centimètres l'horizontale ombilicale.

• Une hépatomégalie, ferme, à bord mousse, débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

• Une polyadénopathie, faite de petits ganglions inguinaux gauches, des axillaires gauches.

Dans l'évolution le plus frappant dans ce tableau clinique, est l'augmentation extrêmement rapide du volume splénique, d'une poignée de rate en novembre 1969, à une volumineuse rate tumorale, un mois plus tard et ce, sans aucune manifestation clinique d'hémolyse.

Le reste de l'examen clinique est normal, et on ne perçoit notamment aucune lésion macroscopiquement visible au niveau des amygdales.

Dès lors se pose un double problème

• celui du bilan de l'éventuelle hyper-

hémolyse.

• celui de l'identification et de l'ex-

tension de l'hémopathie maligne primitive, quasiment certaine devant cette

splénomégalie tumorale.

La recherche de l'hyperhémolyse s'avère négative :

Le chiffre globulaire est à 4.210.000

La réticulocytose est à 0.8 %

L'érythroblastose médullaire est à 36 %

La bilirubine est à 7 mg

Le test de Coombs est négatif et l'étude immunologique ne montre que des anomalies mineures non significatives.

Le bilan de l'hétopathie maligne rencontre de sérieuses difficultés.

Les tomographies pulmonaires ne révèlent aucune anomalie médiastinale ou paracardio-pulmonaire.

La lymphographie ne montre aucune image ganglionnaire pathologique.

La gammagraphie isotope splénique confirme l'existence d'une hypertrophie de ces deux organes (respectivement, 18 cm et 20 cm), sans fournir d'autres renseignements ; la fixation est homogène.

Par ailleurs, la pression intrasplénique est de 10 cm de mercure, éliminant ainsi une hypertension portale et notamment une thrombose portale.

Les examens immunohématologiques ne décèlent aucune anomalie évocatrice ; en effet, l'héмограмme, le myélogramme sont normaux de même que le spléno-gramme et la ponction biopsie hépatique.

L'immunoélectrophorèse ne montre qu'une augmentation nette des IgG, une diminution marquée des IgM et un taux normal des IgA.

Par ailleurs la vitesse de sédimentation est accélérée (50/30), accélérée

ration qui prend toute sa valeur du fait de l'absence d'anémie.

Ainsi, au terme de ces investigations radiologiques, hématologiques, immunologiques et histologiques à l'aveugle, le problème étiologique n'était toujours pas résolu.

Ainsi le 19 février 1970, Madame Br..... est confiée aux chirurgiens (service du Professeur LORTAT-JACOB, opérateur Docteur CLOT), en vue de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de SARCOME splénique. L'intervention découvre une volumineuse splénomégalie (1500 g), d'aspect nodulaire à la coupe, avec une hypertrophie des ganglions satellites. L'examen histologique (Docteur LARGE), confirme l'existence d'une prolifération lymphosarcomateuse de la rate et de ses ganglions satellites, réalisant l'aspect d'un "LYMPHOME NODULAIRE SPONTANÉ".

Les suites opératoires sont simples et quatre mois plus tard, aucune poussée évolutive, aucune dissémination apparente, ne sont retrouvées. Du fait d'une hyperplaquettose (1.000.000) et son risque inhérent de thrombose, cette malade est soumise à un traitement par l'aspirine. Enfin, la splénectomie est complétée par une cobaltothérapie, étalée sur quatre semaines.

Cette malade est revue en consultation le 25 Avril 1970 : l'état général est très satisfaisant, il n'existe aucune manifestation clinique ou biologique d'une reprise hémolytique, aucun signe clinique, biologique ou radiologique de dissémination.

En dépit de la stabilisation dans l'immédiat, le pronostic à

long terme que l'on peut préjuger favorable sur les caractères histologique du sarcome, ne permet guère d'espérer cependant une survie au-delà de dix ans. Au total l'évolution actuelle de ce sarcome splénique est de cinq ans l'anémie hémolytique auto-immune révélatrice, devait être considérée comme symptomatique.

TROISIEME OBSERVATION

Monsieur Pi...., âgé de 20 ans est hospitalisé au mois d'octobre 1970, dans le service de pneumophtisiologie de Monsieur le Docteur LE SOBRE, pour le bilan d'une adénopathie hilare droite, découverte d'examen radiologique systématique.

En fait, l'interrogatoire du malade révèle rapidement que le caractère asymptomatique de cette adénopathie n'est qu'apparent. En effet, Monsieur Pi...., depuis le mois de mai 1970 présente :

.. une altération de l'état général, qui est allée chaque mois en s'aggravant avec successivement l'apparition d'une asthénie marquée très importante, puis d'une fébricule peu marquée (37°8, 38) mais tenace, avec des sueurs nocturnes, enfin un amaigrissement très rapide de six kilogrammes en six mois.

- des signes fonctionnels discrets, variables, récidivants, que dominent la toux, sèche, quinteuse, non productive, et une dyspnée d'effort modérée.

Lors de son admission, dans le service de Monsieur le Docteur LE SOBRE, l'examen de ce jeune malade, amaigri, mais apyrétique, est strictement normal.

La seule anomalie retrouvée est l'adénopathie hilare droite, apparemment isolée et qui a motivé son hospitalisation.

L'intra-dermo réaction à 10 U, les bacilloscopies sont négatives ; la bronchoscopie ne révèle aucune anomalie.

Mais après trois semaines d'hospitalisation, la fièvre se rallume, l'asthénie s'aggrave, et la symptomatologie s'enrichit brusquement.

En effet, l'examen clinique note pour la première fois :

- une pâleur marquée
- un subictère conjonctival discret
- une splénomégalie, modérée, mais indiscutable, débordant de un travers de doigt le rebord costal.
- des adénopathies cervicoaxillaires bilatérales.

Les examens hématologiques

font la preuve

- d'une anémie sévère : chiffre globulaire à 2.200.000, hémocrite à 22 %, taux d'hémoglobine à 6,80 g/l.

- de nature hémolytique certaine : car si la bilirubinémie libre est subnormale (7 mg), la réticulocytose élevée (6%) avec réaction érythroblastique médullaire (44%), ne laisse aucun doute.

ne retrouvent

- aucune anomalie significative portant sur la lignée blanche (leucocytose à 4.800, avec 79 % de polynucléaires neutrophyles) et notamment pas de leuconeutropénie.

- mais une hyperplaquettose modérée à 453.000.

L'examen histologique (Docteur C DEGOTT) d'un ganglion sus-claviculaire droit, ne laisse aucun doute quant à la réalité d'une maladie de Hodgkin, devant l'association d'une sclérose importante, d'un granulome polymorphe typique, de cellules de STEINBERG, caractéristiques, très nombreuses.

Le 7 Novembre 1970, Monsieur Pi....., entre dans le service du Professeur BOVIN, afin de faire le bilan de l'hyperhémolyse, celui de l'extension de l'hémopathie maligne et de poser les indications thérapeutiques.

II - Bilan de l'hyperhémolyse

En dépit des transfusions sanguines le chiffre globulaire reste bas (2.900.000) la réticulocytose élevée (6%).

Le mécanisme immunitaire de cette hémolyse est précisée ; il existe un test de Coombs direct positif de type YM, sans élévation marquée du taux de complément fixes fixés (titres 1/4).

L'éluat est avère impossible, la spécificité de l'éluat ne peut être déterminée.

III - Bilan de l'hémopathie maligne

Cliniquement, il existe une splénomégalie, une polyadénopathie apparues après un mois d'hospitalisation et contemporaines de l'hémolyse intéressant les chaînes sus-claviculaires droite et gauche, retro-maxillaires droite et gauche, jugulo-carotidienne gauche et axillaire gauche. Les ganglions inguinaux sont respectés.

Les tomographies du médiastin révèlent l'existence d'une adénopathie hilairaire droite et para-trachéale droite, révélatrice de l'hémopa-

thie et inchangées depuis le premier examen radiologique.

.. La lymphographie par voie podieuse bilatérale montre la présence de volumineux ganglions lombo-aortiques, non homogènes, manifestement pathologiques, (en regard de L3,L4 et des deux côtés) et des ganglions iliaques droits suspects.

.. La gammagraphie hépato-splénique confirme l'existence d'une hypertrophie splénique modérée, sans modification de l'image hépatique ; dans les deux cas, la fixation est homogène.

Mais il est nécessaire d'apporter deux réserves aux données de cet examen :

- La première concerne la splénomégalie ; l'existence d'une anémie hémolytique auto-immune sévère, enlève toute valeur dans le bilan de l'extension de l'hémopathie à la splénomégalie.

- La deuxième concerne une localisation hépatique éventuelle ; certes la gammagraphie ne fournit pas d'argument en sa faveur, il en est de même de la ponction biopsie hépatique (Docteur FARGE) qui ne retrouve qu'une sidérose des cellules de KUPFFER.

Par contre, l'augmentation des phosphatases alcalines (235 UI), le caractère pathologique de la cléarence de la B.S.P. (7%) laissent planer un doute d'autant que l'on sait le caractère infidèle de la gammagraphie, le caractère aveugle de la ponction biopsie.

III- L'appréciation des " signes généraux " ou " inflammatoires" constituent le dernier élément de ce bilan de l'hémopathie primitive.

Outre la fièvre élevée, l'amaigrissement important, on note une vitesse

de sédimentation très accélérée (124/150), une augmentation des 2
(12 g/l) et des Y G (25 g/l° une élévation de la fibrinémie (7g/l).

Au terme de ces investigations, on pouvait

1.) porter le diagnostic

- de maladie de Hodgkin au stade III.P (stade IV.B,
si l'on tient compte des anomalies biologiques hépatiques).

- compliquée d'anémie hémolytique auto-immune de
type VM non éluable, avec un taux normal d'agglutinines froides.

2) poser les indications thérapeutiques

- dans l'immédiat, la diffusion de cette maladie de
Hodgkin, son association à une hémolyse auto-immune impose la corticothé-
rapie (1 mg/Kg de poids/j de prednisone) et la polychimiothérapie (onco-
vin, caryolisine, natulan).

Sous l'action de ce traitement, est obtenu

- un contrôle parfait de l'hémolyse :

- disparition de la splénomégalie

- chiffre globulaire à 4.750.000

- réticulocytose à 1.7 %.

- une amélioration rapide de l'hémopathie

- apyrexie

- prise de poids de quatre kilogrammes

- diminution nette des adénopathies superficielles.

Devant la qualité de cette rémission, le malade sort du service le

30 Novembre 1970 avec pour seul traitement des corticoides pour prévenir une éventuelle rechute hémolytique.

- Ultérieurement, le traitement comportera une polychimiothérapie (vincristine, caryolisine, méthyl hydrazine) par cures de 15 jours, tous les mois pendant six mois.

Au terme de ce traitement, se posera le problème d'une éventuelle laparotomie afin de faire le bilan des lésions abdominales résiduelles et de pratiquer une splénectomie.

Au décours de celle-ci et en fonction de ces résultats, pourra être envisagée une irradiation segmentaire étendue sus et sous diaphragmatique, par des champs dits en " mantelet " et en "V" inverse.

- Quoi qu'il en soit, afin de suivre le devenir évolutif de la maladie, il sera nécessaire de pratiquer tous les mois un certain nombre d'examen complémentaires :

Outre les examens hématologiques et biologiques courants (hémogramme, myelogramme, vitesse de sédimentation, fibrinémie), il faut souligner l'intérêt des tomographies du médiastin et de la lymphographie, afin de juger de l'efficacité thérapeutique sur la régression voir la disparition des images ganglionnaires.

Enfin, les épreuves fonctionnelles hépatiques seront renouvelées du fait du doute persistant concernant l'éventualité d'une localisation hépatique.

En conclusion, contrairement aux deux observations précédentes,

l'hémolyse auto-immune fut contemporaine d'une poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin, qui évoluait depuis déjà sept mois.

A PROPOS DE CES TROIS OBSERVATIONS, ETUDE ANALYTIQUE QUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AU COURS DES LYMPHOMES MALINS

I - ETIOLOGIE GENERALE ET FREQUENCE -

A - Conditions étiologiques générales -

Parmi les lymphomes malins, quelques-uns seulement se compliquent d'anémies hémolytiques et l'on a pu se demander si certaines circonstances étiologiques ne déterminent pas la complication hémolytique en même temps que l'hémopathie maligne. En fait il ne semble pas en être ainsi et chez les trois malades étudiés aucun élément particulier n'a été relevé dans l'histoire des antécédents éloignés. Pour ce qui est de l'âge et du sexe, les statistiques françaises et étrangères s'accordent toutes pour reconnaître une certaine prépondérance masculine, habituelle dans les hémopathies malignes et un âge variable, celui de l'hémopathie maligne primitive.

Dans l'une de nos trois observations, l'âge très avancé (60 ans), pour la première manifestation d'une maladie de Hodgkin mérite d'être souligné.

B - FREQUENCE -

La fréquence de l'hémolyse doit être appréciée à différents niveaux.

a) fréquence de l'hémolyse au cours des lymphomes malins

En ce qui concerne cette première donnée on ne relève qu'une statistique, publiée par le service du professeur LOISEL (10), portant sur les lymphomes observés de 1952 à 1960.

Sur 82 cas de leucémie lymphoïde chronique, sur 116 cas de maladie de Hodgkin, sur 13 cas de sarcome, se sont compliqués d'anémies hémolytiques respectivement, 11, 3%, 3,7 %, 5,3 %.

b) Place des lymphomes malins dans l'étiologie des anémies hémolytiques auto-immunes.

Sur 114 cas d'anémies hémolytiques auto-immunes, colligées dans tous les services parisiens d'hématologie de 1950 à 1967 (Thèse du Docteur NAJMAN) (11), 30 cas soit 30 % étaient secondaires à un lymphome.

DAUSSET, (17) dans une statistique publiée en 1959, sur 128 cas d'anémies hémolytiques immunologiques dont 35 symptomatiques, relèvent 28 lymphomes soit 17,9 %.

CROSBY (12) parmi 57 anémies hémolytiques auto-immunes retrouve 16 lymphomes, soit 28,4 %.

DACIE (14¹¹), sur 131 cas d'anémies hémolytiques auto-immunes ne note que 15 lymphomes, soit 17,4 %.

On voit que ses résultats sont un peu hétérogènes, s'étalant de 17% à 30%. Par contre, dans le cadre des anémies hémolytiques symptomatiques, les lymphomes tiennent une place de choix, reconnue par toutes les statistiques de 50 % à 60 %.

c) Ordre de fréquence dans le groupe des lymphomes malins.

Sur les 40 cas d'anémies hémolytiques liées à une hémopathie maligne, colligés par le Docteur NAJMAN (21), on retrouve :

19 cas de leucémies lymphoïdes chroniques soit près de 50 %.

10 cas de sarcome, soit 25 %, dont 5 cas de réticulosarcome, 3 cas de lymphosarcome, 2 cas de maladie de Hodgkin.

Les 25 % restant sont partagés entre maladie de Waldenström, maladie de Brill Symmers et leucémies aiguës.

DANSIECK (26) sur 24 cas trouve :

20 cas de leucémie lymphoïde chronique

2 cas de lymphosarcome

2 cas de maladie de Brill Symmers

Au total, il apparaît que parmi les anémies hémolytiques auto immunes, symptomatiques, les lymphomes occupent une place de choix (60 %) et que parmi eux la leucémie lymphoïde chronique est de loin la plus fréquente.

L'association lymphome malin, syndrome hémolytique -

Le syndrome rémolytique apparaît à une date variable de l'évolution de l'hémopathie primitive

Dans deux de nos observations, l'hémolyse fut révélatrice, précédant de plusieurs mois l'apparition des premiers signes du lymphome (5 ans pour le sarcome splénique, 6 mois pour la maladie de Hodgkin).

Pour la troisième, l'anémie hémolytique ne fut pas révélatrice, mais contemporaine d'une poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin qui évoluait depuis 6 mois.

Dans l'ensemble les statistiques sont assez concordantes :

	L.L.C.			SARCOME			HODGKIN		
	Kyle	Rosen-	Naj-	Kyle	Rosen-	Naj-	Kyle	Rosen-	Naj-
	thal	man	man	thal	man	man	thal	man	man
TOTAL	16	20	19	4	4	11	7		6
HEMOLYSE REVELATRICE	0	0	2	3	3	1	2		1
HEMOLYSE SIMULTANEE	5	9	7	1	0	0	4		2
HEMOLYSE COMPLICATION	11	11	10	0	1	10	1		2

En conclusion de cette étude chronologique, on peut admettre

que :

- Le syndrome hémolytique apparaît le plus souvent comme une complication de la leucose lymphoïde chronique.

- L'anémie hémolytique précède ou accompagne ou plus rarement suit de très près les sarcomes.

- Toutes les éventualités chronologiques sont possibles au cours de la maladie de Hodgkin.

II - CONSTATATIONS CLINIQUES -

a) Le mode de début de l'épisode hémolytique est variable.

Dans deux de nos observations, il s'agissait d'une hémolyse aigüe, dont l'une singulièrement sévère et brutale avec hémolyse intra-vasculaire.

Pour la troisième, l'hémolyse s'installa progressivement, difficilement identifiable cliniquement car associée à une poussée évolutive du lym-

phome.

Dans une série de 16 cas, rapportés par J. BOUSSE et Collaborateurs (10) en 1955, la répartition est la suivante :

Dans un cas, début suraigu, pseudo-chirurgical, simulant une hémorragie interne.

Dans 5 cas, début aigu, par asthénie intense, dyspnée d'effort, confinant très rapidement le malade au lit.

Dans 10 cas le début fut progressif, insensible.

b) Les données de l'examen clinique furent dans deux de nos observations pratiquement superposables :

Dans ces deux cas il existe :

- Un ictère, relativement foncé, ce qui semble assez peu fréquent.

- Une volumineuse hépato-splénomégalie

- Aucune adénopathie, du moins dans la première partie de leur évolution.

Pour la troisième, l'examen ne retrouve qu'un subictère conjonctival discret, une splénomégalie modérée, sans hépatomégalie, mais associée à une efflorescence ganglionnaire.

Les conclusions de KYLE, ROSENTHAL, DANSHUECK, (1926), sont assez voisines.

Les deux derniers (26) sur 24 cas de lymphomes malins, notent :

25 fois une splénomégalie

20 fois une hépatomégalie

24 fois des adénopathies diverses

Le premier (19), sur 27 cas note :

25 fois une splénomégalie

20 fois une hépatomégalie

24 fois des adénopathies diverses

Par contre ces auteurs ne notent un ictère notable que dans trois cas.

En conclusion, il faut souligner :

I)- La quasi constance de la splénomégalie au cours des anémies hémolytiques compliquant un lymphome, qui s'oppose à son absence fréquente lorsque le lymphome ne se complique pas d'hémolyse.

II)- Que la constatation d'une splénomégalie, associée à une anémie hémolytique auto-immune doit faire discuter sa signification : symptôme de l'hémolyse ou manifestation du lymphome.

III)- et surtout que la palpation d'une grosse rate en dehors d'une poussée hémolytique massive et d'une hépatomégalie doit faire rechercher une maladie concomitante et singulièrement hématologique à cette hémolyse.

III. - LIQUE HÉMATOLOGIQUE -

Dans l'un de nos observations, l'examen hématologique a fourni des résultats comparables :

- une anémie sévère, inférieure à 1.500.000 G.R.
- une réticulocytose sanguine à 20 %
- une érythroblastose médullaire à 74 %

Dans le troisième cas, l'anémie était moins sévère, chiffre globulaire voisin de 2.500.000 de G.R., de même que la réticulocytose sanguine et l'érythroblastose médullaire étaient moins parlantes (respectivement, 5 %, 45 %).

Dans un cas une hyperleucocytose importante fut retrouvée (38.000), avec passage dans le sang circulant de myélocytes et de métamyélocytes (12%) et surtout d'une plasmocytose sanguine élevée (9%), correspondant à une plasmocytose médullaire augmentée (12%). Ces phénomènes furent transitoires contemporains de la déglobulisation massive, les cinq premiers jours.

Dans un cas également, il existait une hyperplaquettose oscillant entre 450.000 et 600.000 plaquettes.

- La réticulocytose est retrouvée 26 fois sur 27 par KYLE (19), et 20 fois sur 24 par ROSENTHAL (26) qui précise en outre que ces quatre réticulopénies étaient dues dans trois cas à un envahissement lymphocytaire.

CROSBY (12^e), par contre relève parmi 16 malades, 10 réticulopénies et leur attribuent une signification facheuse.

- La Leucocytose élevée est habituelle pour KYLE et ROSENTHAL.

En fait, les hyperlymphocytoses notables sont retrouvées au cours des anémies hémolytiques autoimmunes des leucémies lymphoïdes chroniques.

Elle serait supérieure à 25.000 pour ROSENTHAL dans 20 cas sur 20,

pour CHOSEY, dans 5 cas sur sept, pour KYLE supérieure à 50.000 sauf dans un cas.

• Les plaquettes sont souvent diminuées en nombre, 8 fois pour CHOSEY, 18 fois pour KYLE.

En conclusion de cette étude hématologique on peut retenir :

• La grande valeur diagnostic de la réticulocytose

• La fréquence de l'hyperlymphocytose surtout dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

• La possibilité de leucopénie et de thrombopénie qui constituent pour CHOSEY, de même que la réticulopénie un facteur pronostic défavorable.

IV - ETUDE BIOLOGIQUE .

Dans deux de nos observations, la bilirubinémie indirecte a été trouvée supérieure à 60 mg ; pour la troisième, la bilirubinémie libre fut subnormale, (7 mg%).

Dans un cas fut effectué le dosage du stercobilinogène fécal qui s'avéra être supérieur à 350 mg par jour.

Pour KYLE, le taux de bilirubine indirecte dépasse 14 mg%, 22 fois sur 27, celui du stercobilinogène dépasse 300 mg/j 14 fois sur 16.

Pour ROSENTHAL, le taux de la bilirubine indirecte est 12 fois sur 16 supérieure à 20 mg et celui du stercobilinogène supérieur à 300 mg 5 fois sur 11.

V - ETUDE IMMUNOLOGIQUE -

Ses résultats sont différents pour nos trois observations.

L'anémie hémolytique révélatrice du sarcome splénique est de type mixte $Y_M Y_G$, avec une spécificité de l'éluat de type "np", anti "I" ; les tests de Coombs, direct et indirect, sont positifs, le taux des agglutinines froides est normal.

L'anémie révélatrice de la maladie de Hodgkin est de type Y_M , avec un test de Coombs direct positif. L'élution s'avère négative. Le taux des agglutinines froides est normal.

L'anémie concomitante de la poussée évolutive du deuxième cas de maladie de Hodgkin, est de type Y_M , avec un test de Coombs direct positif, un taux normal d'agglutinines froides (titre 1/4) ; l'élution s'avère négative.

Dans la série de ROSENTHAL (26), sur 20 études immunologiques, le test de Coombs direct fut positif 20 fois, le test indirect 11 fois ; aucune hémolysine ne fut retrouvée.

Par contre, WASSERMAN (29) et KYLE (19), étudiant les anémies hémolytiques symptomatiques des lymphomes malins, ne rapportent que 50 % et 60 % de tests immunologiques positifs.

La prépondérance très nette des agglutinines chaudes sur les agglutinines froides et la rareté des hémolysines sont confirmées par les statistiques de DAUSSET (17) et DACIE (14', 11'), qui rapportent respectivement 23 et 15 cas d'hémolyses auto-immunes symptomatiques de lymphomes malins ; le premier relève 18 anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds, pour

5 à auto-anticorps froids et le second 10 cas avec des agglutinines chaudes pour 5 avec des agglutinines froides.

En conclusion, il n'existe aucune spécificité immunologique des anémies hémolytiques autoimmunes au cours des lymphomes.

Ainsi, NAJMAN (21) rapporte :

- Sur 19 cas de leucémie lymphoïde chronique

10 cas d'anémies hémolytiques de type Y G

5 cas d'anémies hémolytiques de type Y M

4 cas d'anémies hémolytiques de type mixte Y M, Y G

- Sur 10 cas de sarcomes et de maladie de Hodgkin

2 cas d'anémies hémolytiques de type Y G

2 cas d'anémies hémolytiques de type mixte Y M, Y G

2 cas d'anémies hémolytiques de type Y M, avec augmentation du taux des agglutinines froides.

4 cas d'anémies hémolytiques de type Y M avec un taux d'agglutinines froides normal.

Par contre, le type immunologique de l'anémie hémolytique doit faire suspecter son caractère secondaire et rechercher tout particulièrement une hémopathie maligne.

Ainsi sur

- 35 cas d'anémies hémolytiques de type Y G, 16 étaient secondaires à une hémopathie maligne.

- 35 cas d'anémies hémolytiques de type mixte, 18 cas étaient secondaires à une hémopathie maligne ou une autre affection (fréquence

de la maladie de Waldenstrom et du lupus érythémateux disséminé).

- 35 cas d'anémies hémolytiques de type Y M, avec agglutinines froides normales, 25 cas étaient secondaires à une hémopathie maligne.

VI - ETUDE EVOLUTIVE -

Dans la première observation, concernant la maladie de Hodgkin, l'hémolyse fut un phénomène révélateur, brutal, mais transitoire.

En effet, une corticothérapie de dix mois vint définitivement à bout de l'hémolyse et le sevrage thérapeutique ne déclencha aucune rechute.

Le diagnostic de lymphome fut porté six mois après l'épisode hémolytique.

Le contrôle de l'hémopathie primitive allait par contre s'avérer difficile et le décès de ce malade survenait un an et demi après l'épisode hémolytique révélateur.

L'histoire évolutive du deuxième cas est par contre beaucoup plus intéressante.

Les épisodes hémolytiques allaient se succéder à intervalles rapprochés : trois poussées hémolytiques sévères de 1965 à 1967 ; le sevrage cortisonique entraînait à chaque fois la reprise de l'hémolyse.

De janvier 1967 à décembre 1969, la malade est apparemment guérie ; pas de nouvelle crise hémolytique ; le test de Coombs devenu négatif en Juin 1969 fait interrompre définitivement les corticoides.

Puis en décembre 1969, le lymphome se démasque ; il n'y a plus aucun stigmate d'hémolyse, le test de Coombs reste négatif.

Ainsi, 5 ans se sont écoulés entre la première poussée d'hémolyse et les premiers signes propres au lymphome.

Pour la troisième observation, nous manquons de recul ; l'hémolyse auto-immune fut contemporaine de la poussée évolutive de la maladie de Hodgkin et s'avéra très sensible à la corticothérapie, mais l'épreuve du sevrage n'a pas encore été tentée ; par ailleurs, l'hémopathie primitive semble dans l'immédiat très sensible à la polychimiothérapie.

- Pour les 16 cas colligés par le Dr BOUSSER et Collaborateurs, l'évolution n'a pu être évaluée que de façon incomplète car certains malades n'ont pu être suivis tout au long de leur évolution.

- Parmi les 10 cas de leucémie lymphoïde chronique, Pour 4 malades, la durée moyenne de l'évolution, entre le diagnostic et le décès, a été de 1, 5 ans et entre l'hémolyse et le décès de 0, 6 ans.

Pour les 6 autres malades, la durée moyenne de vie n'a pu être déterminée, ces malades ayant été perdus de vue 1 an après la guérison de leur hémolyse survenue pour 4 d'entre eux, 3 ans après le diagnostic de l'hémopathie.

- Parmi les 4 cas de maladie de Hodgkin, aucun décès ne fut noté dans l'année qui suivit l'hémolyse, mais là aussi ces malades ne sont pas revenus consulter.

Pour 2 de ces malades, le laps de temps écoulé entre le diagnostic de l'hémopathie primitive et la survenue de l'hémolyse fut de 4 ans.

- Parmi les 2 malades atteints de sarcome,

Le premier décéda, 4 mois après l'épisode hémolytique, 7 mois après le diagnostic de l'hémopathie.

Le deuxième malade fut perdu de vue.

- KYLE (19) a pu suivre l'évolution de 18 lymphomes avec anémies hémolytiques :

La durée de l'évolution entre le diagnostic de l'hémopathie et le décès a été en moyenne de 3, 6 ans pour la maladie de Hodgkin (5 cas), de 4, 5 ans pour les leucémies lymphoïdes chroniques (9 cas), et de 1, 6 ans pour les sarcomes. Mesurée par contre début de l'hémolyse à la mort, la durée de vie moyenne se chiffre respectivement à 3, 2 ans, 1 an, et 1,6 ans.

En conclusion, la survenue d'une hémolyse au cours d'un lymphome représente généralement un facteur aggravant pour le pronostic, et singulièrement au cours des leucémies lymphoïdes chroniques. Dans un certain nombre de cas, l'hémolyse paraît jouer un rôle déterminant dans une évolution mortelle rapide, du fait de sa sévérité et de sa résistance au traitement.

Plus souvent, peut-être, si l'aggravation paraît indiscutable, il est difficile de faire la part exacte, dans celle-ci, entre l'hémolyse et d'autres facteurs tels que la poussée évolutive, l'insuffisance médullaire, l'âge du sujet, une complication intercurrente.

VII - TRAITEMENT -

Il est double, celui de l'hémolyse, celui de l'hémopathie primitive.

a) Traitement de l'hémolyse

Jusqu'à ces dernières années, le traitement de l'hémolyse qui conditionne le pronostic immédiat était représenté par deux procédés essentiels, la corticothérapie, la splénectomie et une thérapeutique d'appoint, les transfusions.

- Les transfusions

Souvent indispensables au début, doivent être absolument isogroupes, iso Rh, avec si possible la détermination des sous groupes, du fait de l'extrême facilité avec laquelle ces malades fabriquent iso et auto anticorps. En fait, il faudrait pouvoir transfuser le moins possible ces malades en essayant de maintenir l'hémolyse par la corticothérapie dans des limites acceptables.

- Les corticoides

La prednisone est le produit le plus couramment utilisé. Il est établi que la plupart des anémies hémolytiques sont sensibles à ce médicament, à condition d'utiliser des doses suffisantes de l'ordre de 1 à 3 mg /Kg/jour.

Après des délais de six mois à un an, la correction de l'anémie est en règle obtenue et les doses de prednisone peuvent être progressivement baissées. Dans un certain nombre de cas (20 %) la guérison est définitive : il n'existe plus aucun stigmate d'hémolyse mais la positivité des tests immu-

nohématologiques peut persister plusieurs mois après l'extinction de l'hémolyse. Cette évolution correspond à notre première observation.

Dans un très grand nombre de cas, la moindre tentative de réduction du produit entraîne une rechute hémolytique, obligeant à une corticothérapie au long cours et à des doses notables avec ses dangers inhérents bien connus. Cette évolution correspond à notre deuxième observation, ou la survenue d'un diabète nécessita la suspension temporaire de la corticothérapie.

- Les immunosupresseurs

Ils semblent représenter une arme thérapeutique non négligeable, bien que l'on manque de recul pour apprécier leur efficacité.

Les produits les plus souvent utilisés sont la 6 mercaptopurine, la 6 thioguanine et surtout l'azathiopurine. Ce dernier produit semble relativement bien toléré.

- La splénectomie

A l'heure actuelle, l'échec des corticoides et des agents immunosupresseurs, après six mois d'un traitement correct, doit faire envisager la splénectomie.

L'indication de cette dernière se pose même si les investigations isotopiques ne confirment pas le caractère isolé ou prépondérant du trappage splénique.

b) Traitement du lymphome

Quant au traitement du lymphome, il conditionne à l'évidence le pronostic à long terme.

Celui-ci (chirurgie, cobaltothérapie, polychimiothérapie), fonction de la nature et de l'extension de l'hémopathie primitive, ne saurait être envisagé ici, car débordant de loin le sujet de notre étude.

- CONCLUSION -

Au terme de cette étude critique des anémies hémolytiques auto-immunes au cours des lymphomes, deux de nos observations semblent s'individualiser par un certain nombre de caractères :

- Les uns concernent l'hémolyse :

Dans ces deux cas il s'agit d'hémolyse révélatrice, isolée, dont l'une a précédé de cinq ans les premières manifestations de l'hémopathie primitive.

Dans ces deux cas il s'agit d'hémolyse sévère ayant nécessité des transfusions et pour l'une, d'une hémolyse intra-vasculaire avec hémoglobinémie et hémoglobinurie.

Dans ces deux cas l'ictère fut intense.

- Les autres concernent l'hémopathie primitive.

Dans les deux cas, le diagnostic de certitude ne fut obtenu qu'en post-opératoire après splénectomie, soulignant la difficulté diagnostique des "lymphomes".

Dans un cas, l'âge relativement avancé (60 ans), pour une première poussée de lymphogranulomatose maligne, l'évolution sévère, peu sensible au traitement et la survenue de localisations hodgkiniennes du tronc cérébral, mortelles, assez exceptionnelles.

La troisième observation s'intègre au contraire facilement dans le schéma descriptif classique : anémie, modérée, progressive, survenant au cours

d'une maladie de Hodgkin (dont le diagnostic ne souleva aucune difficulté) et accompagnant une poussée de l'hémopathie.

Quelles que soient les différences précitées, bien minimes et le fait de cas particuliers, on peut tenter, en conclusion, de dresser le " portrait robot " de ces anémies hémolytiques auto-immunes au cours des " lymphomes".

- Les rapports chronologiques de l'hémolyse et du "lymphome", varient avec la nature de l'hémopathie primitive. Souvent tardive et liée à une poussée évolutive au cours des leucémies lymphoïdes chroniques, l'hémolyse est habituellement contemporaine des sarcomes et peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution d'une maladie de Hodgkin.

- Le tableau clinique se résume à peu de choses : Un ictère fréquemment peu intense, masqué au début par la pâleur et associé à une hépato-splénomégalie.

La fréquence des adénopathies tient essentiellement à la fréquence propre de la leucémie lymphoïde chronique, Au cours des anémies hémolytiques auto-immunes.

L'hypertrophie splénique est liée pour une large part à l'hémolyse ; cependant, au cours d'une hémolyse auto-immune, la palpation d'une grosse rate en dehors d'une poussée hémolytique massive, et d'une hépatomégalie doit faire rechercher une maladie concomitante et singulièrement hémato-logique.

- Parmi les stigmates hématologiques et biologiques de l'hémolyse, il faut insister sur :

La très grande valeur d'une réticulocytose sanguine élevée, d'une érythroblastose médullaire exagérée.

La très grande valeur d'une élévation de la bilirubine libre et du stercobilinogène fécal dans la mesure où elle est rapportée à la masse d'hémoglobine détruite : c'est l'index hémolytique.

Les autres signes sont plus contingents, plus inconstants, moins significatifs, fonction de l'hémopathie primitive.

- Les épreuves isotopiques ont un double intérêt :

- celui d'affirmer la réalité de l'hémolyse lorsqu'elle est frustrée, sur le raccourcissement de la durée de demi-vie des hématies.

- celui de préciser le caractère diffus ou localisé à la rate de la destruction globulaire, avec ses incidences thérapeutiques éventuelles.

- L'étude immuno-hématologique détermine le mécanisme de l'hémolyse, mais il n'existe aucune spécificité immunologique des anémies hémolytiques au cours des lymphomes malins.

Par contre, le type immunologique de l'anémie hémolytique (YM, YG ou Y M Y G) doit faire suspecter son caractère secondaire et plus particulièrement symptomatique d'une hémopathie maligne.

- La survenue d'une hémolyse au cours d'un "lymphome" semble constituer un facteur aggravant du pronostic et ce, notamment au cours de l'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique.

Cette notion semble moins nette au cours de la maladie de Hodgkin. Dans tous les cas la sévérité de l'hémolyse, sa résistance éventuelle au traitement, peuvent compromettre dans l'immédiat le pronostic vital ; à long terme, c'est la variété de l'hémopathie maligne, son extension et sa sensibilité au traitement qui déterminent la durée de vie de ces malades.

- Les corticoides, associés ou remplacés par les immunosuppresseurs constituent le plus souvent un traitement efficace du syndrome hémolytique. La splénectomie n'est à envisager que devant leur échec, et ce, que le trappage des hématies soit splénique (exclusif, prédominant) ou diffus.

- BIBLIOGRAPHIE -

AUBERT, A, BRENDENOLN, OJ, (1).

Scand. J. Clin. Labo Investigation. 95.101.1949.

Acquired hémolytic anaemia and lymphoblastoma.

AZARD, A, HILL, J, OSSERMAN, (2).

Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma type serum protein.

Am. J. Med. 23.239.1957.

AISENBERG, A, C, (3).

Hodgkin's disease prognosis, treatment and etiologic and immunologic considerations.

New. eng. J. Med. 270.617.1964.

BERNARD, J, MATHE, G, (4).

Kate, anticorps et syndrome immuno-hématologique.

Congres français de médecine XXX session ; à Alger 1955.

BERLIN, R, (5).

Red cell survival studies in normal and leukemic subjects.

Acta. Med. Scand. 139.252.1951.

BERLIN, N, I, LAWRENCE, I, H, (6).

The pathogenesis of the anaemia of chronic leukemia : measurement of the life span of the red blood cell with glycine 2.C.14.

J. Lab. and Clin. Med. 44.360.1954.

BOORMAN, KE, DODD, EE, LOUTIT, J, (7).

Hemolytic icterus congenital and acquired
Lancet. 812.946.1954.

BOUSSER, J, PEAN, G, (8).

Les syndromes hémolytiques au cours des hémopathies malignes.
Etude des tests d'agglutination érythrocytaire.
Sem. Hp. Paris. 44.1959.

BOUSSER, J, LECONTE des FLORES, R. CHRISTOL, F, (10).

Anémies hémolytiques a auto-anticorps symptomatiques de lymphome malin.
Sem. Hop. Paris 37.2537.2542 1961 -

BOUSSER, J, JALLUT, R (9).

Quelques aspects cliniques particuliers de la leucose lymphoïde chronique.
Bulletin Médical 18.371. 1954 -

GRAIG, AE, WATERHOUSE, C, YOUNG, LE (11) -

Auto-immune hemolytic disease and cryoglobulinemia with chronic lymphocytic leukemia. Hematologic and metabolic studies.
Am.J. Med 13.793. 1952 -

CROSBY, WH, RAPAPORT, H, (12, 12').

Reticulocytopenia in auto-immune hemolytic anaemia.
Blood XII.1.42. 1957 .

CROWLEY, LV, LOUKONCLE. (13).

Studies on specificity of antibodies in auto-immune hemolytic anaemia.
Blood. XI.8. 1956.

LACIE, JV, (14, 14', 14'').

Acquired hemolytic anaemia with special references to antiglobulin reaction.
Blood. VIII.9.315. 1953.
Auto-immune hemolytic anaemia.

Am.J. Med. 18.5.810.1955.

Auto-immune hemolytic anaemia.

Eri. Med. Bul. 1.1.1955.

DAMSCHEK, W, (15).

Hemolytic anaemia. Direct and indirect indication, pathogenic mechanism and classification.

Am. J. Med. 18.315.1955.

DAMSCHEK, W, KOMNINOS, ZD, (16).

The présent status of treatement of auto-immune hemolytic anaemia with A.C.T.H. and cortisone.

Blood. 1.7.648.1956.

DAUSSET, J, COLOMBANI, J, (17).

The serology and the prognosis of 128 cases of auto-immune hé-molytic anaemia.

Blood. XIV.12.1280.1960.

HOFFBRAND, BI, (18^o, 18^o).

Hodgkin's disease, auto-immunity and the thymus.

Brit. Med. J. I.1592.1964.

Hemolytic anaemia in Hodgkin's disease associated with immunoglobulin deficiencies.

Brit. J. Cancer. 18.98.1965.

KYLE, RA, KIELY, JM, STICKNEY, JM, (19).

Anémie hémolytique acquise dans la leucémie lymphoïde chronique dans les lymphomes.

Arch. Int. Méd. Chicago. 104.1.61.1959.

LEBOURGUES, J. (20).

L'anémie dans les leucémies lymphoïdes.

Thèse 1956.

NAJMAN, A, (21).

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps.

Thèse 1967.

PIROFSKY, B, (22).

Serological and clinical findings in auto-immune hémolytic anaemia .

Congrès. Inter. Hémato. 1964.

MARCHAL, G, (23).

L'anémie de la maladie de Hodgkin.

Revue d'hématologie . 2.479.1947.

MARCHAL, G. ,DUHAMEL, (24).

L'anémie hémolytique dans les leucémies.

Le sang. 21.254.1950.

PARAF, A. LAUSSET, J, (25).

Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes.

Sem. Hop. Paris. 8.289.1952.

ROSENTHAL, MC, PISCLOTA, AV, KOMNINOS, ZD, GOLDENBERG, DAMSCHEK, W, (26).

The auto-immune hemolytic anaemia of malignant lymphocytic disease
Blood. X. 197.1955.

SCHWARTZ, RS, COSTEA, NV. (27).

Auto-immune hemolytic anaemia, clinical correlations and biological implication.

Seminars in hematology. III.Grune and Statton. New York.1966.

STATS, D, ROSENTHAL, N, WASSERMAN, LR, (28).

Hemolytic effect anaemia associated with malignant diseases.

Am. J. Clin. Path. 55.505.1947.

WASSERMAN, LR, STATS, D, SCHWARTZ, L, FUDENBERG, N, (29).

Symptomatic and hemopathic anaemia.

Am. J. Med. 96I. 989.1955.

ZUELZER, W, STULENG, CS, FACH, RM, TERUYA, J. BROUGHT, AJ, (30)

Etiology and pathogenesis of acquired hemolytic anaemia.

Transfusion. 6.438.1966.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur P. BOIVIN

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine, XAVIER. BICHAT
Professeur J. BAUMANN

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

